



特許局

昭和45年1月15日

特許局長官 殿

1.発明の名称 ピリジン誘導体の製法

2.発明者 大阪府大阪市東住吉区藤原町1ノ102
前田 義三 (ほかの名)

3.特許出願人 郵便番号 5541

大阪府大阪市東住吉区道修町3丁目12番地

(192) 堀野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人 郵便番号 5553

大阪市福島区鷺洲上2丁目47番地

堀野義製薬株式会社販売部(電話06-458-5561)

弁理士 6703 岩崎光輔

5.添付書類の目録

(1) 明細書 / 通

(2) 契約状 / 通

(3) 請書副本 / 通

明細書

1.発明の名称

ピリジン誘導体の製法

2.特許請求の範囲

一般式



〔式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、 W はハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、 Z は加水分解により CH_2COOH (但し R は水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはその第一オキサイドを

一般式



〔式中、 A は酸素または硫黄を表わし、 Y_1 、 Y_2

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

⑪特開昭 50-77375

⑬公開日 昭50.(1975) 6.24

⑭特願昭 48-128453

⑮出願日 昭48.(1973) 11.15

審査請求 未請求 (全6頁)

庁内整理番号

7306 44

7043 44

⑯日本分類

16 E43/

30 B4

⑰Int.Cl.

C07D213/62

C07D213/89

C07D215/20

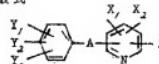
C07D215/3611

A61K 31/44

A61K 31/47

および Y_1 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。〕で示される化合物を反応させて

一般式



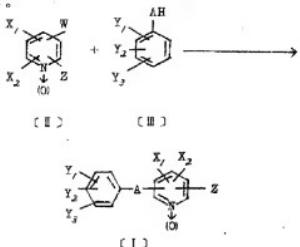
〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 A および Z は前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはその第一オキサイドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするピリジン誘導体の製法。

2.発明の詳細な説明

本発明はピリジン誘導体の製法に関し、その目的は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)および鎮痛作用を示し、医薬あるいはその合成中

固体として有用なビリシン誘導体を得る点にある。

本説明方法の要旨はニトロもしくはハロゲノピリジン誘導体またはその置換キサイドにフェノール化合物またはチオフェノール化合物を反応させてフェノキシピリジン誘導体またはチオフェニルピリジン誘導体あるいはそれらの置換キサイドを得る点にあり、下記の一 般式によって示され
る。



[式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または頭蓋が結合して形成する脂環もしくは

芳香環を表わし、Wはハロゲンまたはヨ位もしくは4位を置換する二トロ基を表わし、Zは加水分解により CH_2COOH (重しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わし、Aは酸素または硫黄を表わし、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、二トロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して脂環または芳香環を形成してもよい。」

すなわち、本発明方法は加水分解によりカルボキシルメチル基またはヨーハルキルカルボキシルメチル基となる基を有しており、かつハロゲン（例えば、臭素、氯素など）で置換されているかまたは2位もしくは4位にニトロ基を有するビリジン誘導体またはそのN-オキサイド〔II〕にフェニル化合物〔III〕）。すなわちフェノール類またはオフエニノール類を反応させてフェノキシビリジン導体もしくはオフエニノリピリジン導体等

たはそれらの第一オホサイド〔I〕を得ることを目的とする。

本発明方法の原料ビリジン誘導体またはそのヨウオキサイド〔图2〕は加水分解によりカルボキシルメチル基または α -アールキルカルボキシメチル基となる基〔例えば、それぞれのカルボン酸に対応するニトリル、アミド、エステルなど〕を有しており、かつ尾一または相異なるノエニ酮のアルキル基〔例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど〕で置換されていてもよいし、さらにはそのビリジン環はベンゼン環のような芳香環または Δ^4 クロベンチル環もしくはシクロヘキシル環のような脂環と結合していてもよい。反応させるフェニル化合物〔图3〕はアルキル基〔例えば、メチル、エチル、プロピル、イソブチルなど〕、アルコキシ基〔例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブロキシなど〕、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基〔例えば、アナチルオキシ、ブロビオニルオキシ、ブ

チルオキシなど)、アシリアルアミノ基(例えは、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノなど)およびハロゲン(例えは、塩素、臭素など)から選ばれる同一または相異なるノーマー3個の置換基を有していてもよい。またそのベンゼン環に結合していてもよい芳香環としてはベンゼン環が脂環として例えはシクロペニチル環またはシクロヘキシル環がそれぞれ例示される。

本発明方法は塩基性物質（例えば、水素化アルカリ、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリ、酢酸アルカリなど）の存在下あるいは不存在下にピリシン導体またはその α -オキサイド[II]にフェニル化合物[III]を縮合させることにより実施される。反応は通常無溶媒下あるいは不活性溶媒（例えば、ピリシン、ジメチルホルムアミド、ジメチルセタミド、ジメチルスルホキシド、二トロベンゼン、メタノール、エタノールなど）中、室温ないし溶媒の沸点程度の範囲において実施される。なお、フェノール類が反

応に供される場合には触媒として酸化第二銅、銅粉などの金属性触媒を使用して反応を促進することを考えてもよい。また液状の原料化合物の場合には反応溶媒と兼ねて用いることも可能である。

上記反応工程により得られたビリジン誘導体およびそのN-オキサイド²⁾¹⁾はさらに必要に応じて加水分解に付される。ここで行われる加水分解はニトリル化合物、アミド化合物またはエカル化合物を対応するカルボン酸に変換する際に通常用いられる方法を踏襲して行わればよく、水またはその他の含水溶媒中、酸（例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸など）またはアルカリ（例えば、水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、炭酸水素アルカリなど）を用いて室温または加熱下に行われる。なお、原料物質としてN-オキサイドを使用しながら、N-オキサイドを目的化合物としない場合には各工程の前後で適宜還元剤に対応するビリジン誘導体に変換することを考慮すればよい。

かくして得られたビリジン誘導体またはそのN-オキサイドはさらに分離、精製または製剤化の

必要に応じて、これを適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウムなど）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウムなど）、その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

本発明の目的化合物であるビリジン誘導体およびそのN-オキサイド²⁾¹⁾ならびにその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその中間体として有用な化合物である。これらを医薬として使用するときは、錠剤、カプセル剤、栓剂などとしての経口投与または注射剤、坐薬などとしての非経口投与のいずれの方法も採用され得る。

以下実施例において本発明方法の実験結果を示す。

実施例1

エチルヨー[6-クロロ-3-ビリジル]プロピオキート²⁾⁶⁾、フエノールホヌタ、炭酸カリウム粉末²⁾⁶⁾、および酸化第二銅²⁾⁶⁾をビリジンノロカム²⁾⁶⁾に加え、油浴中²⁾⁶⁾55°Cで²⁾⁶⁾5時間

間反応させる。冷却後、ハイフロースーパーセル／脱色炭を用いて汎過し、残渣をベンゼンで洗浄。洗液と汎液を合す。溶媒を留去後、残渣をベンゼンに溶解し、10%水酸化ナトリウム水溶液お上げ水で沈殿後乾燥し溶媒を留去する。残渣²⁾⁶⁾はシリカゲルカラムクロマトに付しヘキサン／ベンゼン（1:1）～ベンゼン溶出部より油状のエチルヨー[6-フエノキシ-3-ビリジル]プロピオキート²⁾⁶⁾を得る。

本品を2.0g水酸化カリウム水溶液²⁾⁶⁾とエタノール²⁾⁶⁾の混液に溶解し室温で3時間かさませた後溶媒を留去する。残渣に水を加えて溶解した後脂溶性とし次いで炭酸水素ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで沈殿する。脱色炭で処理後溶媒で汎すとエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後溶媒を留去すると、2-〔6-フエノキシ-3-ビリジル〕プロピオニ酸²⁾⁶⁾を得る。ヘキサン／エーテルより再結晶するとmp²⁾⁶⁾205°Cを示す。

実施例2

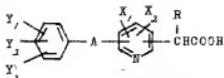
フエノールホヌタおよび無水ジメチルホルムアミド²⁾⁶⁾の混液に冰浴下²⁾⁶⁾53%水素化ナトリウム²⁾⁶⁾を加えかきませる。水素化ナトウムが溶解後エチルヨー[6-ニトロ-3-ビリジル]プロピオキート²⁾⁶⁾を加えかきませ、次いで溶媒を留去する。残渣に氷水を加えた後搾取し、クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後溶媒を留去し残渣²⁾⁶⁾をメタノールに溶解し、ラニニツケルノムに2.25時間接触還元した後触媒を汎去する。メタノールを留去後シリカゲルカラムクロマトに付し、ベンゼンおよびユーテル溶出部よりエチルヨー[6-フエノキシ-3-ビリジル]プロピオキート²⁾⁶⁾を得る。

本品を2.0g水酸化カリウム水溶液²⁾⁶⁾およびエタノール²⁾⁶⁾の混液に溶解し、室温で3時間かさませた後エタノールを留去する。残渣を水に溶解し、脂溶性とした後炭酸水素ナトリウムでアルカリ性としクロロホルムおよびエーテルで沈殿する。脱色炭処理後溶媒で汎すと析出する結晶

を採取する。ニーテルより再結晶し $\lambda_{\text{D}}^{\text{H}} \sim -4.6^{\circ}\text{C}$ の
 $\alpha = -2.4$ の α - $(\alpha\text{-フエノキシ}-\beta\text{-ビリル})$ プロピオン酸を得る。

実施例3-79

実施例1と同様に反応処理し下記の化合物を得る。



(以下余白)

実施例 No.	Y_1	Y_2	Y_3	R	R'	R''	R'''	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm	δ/ppm
3	H	H	2-0	H	H	4	H	7.9~9.64			
4	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.3~7.2~7.2d			
5	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.3~7.2~7.2d			
6	H	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
7	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.3~7.2~7.2d			
8	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.3~7.2~7.2d			
9	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.3~7.2~7.2d			
10	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
11	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
12	H	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
13	p-Cl	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
14	H	H	2-0	H	H	2	H	7.6~7.5~7.5			
15	p-Cl	H	2-0	H	H	2	H	7.6~7.5~7.5			
16	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	6.6~6.5~6.5			
17	p-Cl_2	H	2-0	H	H	3	H	7.2~7.1~7.0d			
18	p-Cl_2	H	2-0	H	H	4	H	7.0~7.0~7.0d			
19	H	H	2-0	H	H	4	H	7.0~7.0~7.0d			
20	p-NO_2	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
21	H	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
22	p-Me	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
23	p-Cl	H	2-0	H	H	3	H	7.2~7.2~7.2			
24	p-Cl	H	2-0	H	H	4	H	7.2~7.2~7.2			
25	p-Cl	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
26	p-CN	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
27	p-Cl	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
28	p-COOH	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
29	p-CO_2	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
30	$\text{p-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2$	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
31	p-OH	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
32	p-OH	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
33	p-OAc	H	2-0	H	H	4	H	7.6~7.5~7.5			
34	p-OAc	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			
35	p-OH	H	2-0	H	H	3	H	7.6~7.5~7.5			

実験回 数	γ_1	γ_2	γ_3	γ_{-A}	χ_{-r}	χ_r	R	θ	θ (°C)
								γ_0	
3.6	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/120^{\circ}-/145^{\circ}$
3.7	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/240^{\circ}-/330^{\circ}$
3.8	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/240^{\circ}-/315^{\circ}$
3.9	X	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/340^{\circ}-/375^{\circ}$
4.0	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/200^{\circ}-/280^{\circ}$
4.1	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/180^{\circ}-/240^{\circ}$
4.2	2 - 4 - ベンゾ	H	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/310^{\circ}-/370^{\circ}$
4.3	$\gamma\text{-NO}_2$	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/20^{\circ}-/24^{\circ}$
4.4	H	H	H	5 - 0	H	H	3	Me	$/310^{\circ}-/355^{\circ}$
4.5	H	H	H	6 - 0	$\gamma\text{-NO}_2$	H	3	Me	$/35^{\circ}-/56^{\circ}$
4.6	H	H	H	6 - 0	$\gamma\text{-NO}_2$	H	3	Me	$/20^{\circ}-/3^{\circ}$
4.7	2 - 4 - NO	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/180^{\circ}-/240^{\circ}$
4.8	2 - Cl	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/180^{\circ}-/240^{\circ}$
4.9	2 - Br	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/62^{\circ}-/67^{\circ}$
5.0	3 - Br	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/8^{\circ}-/22^{\circ}$
5.1	3 - Br	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/20^{\circ}-/24^{\circ}$
5.2	3 - Br	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/20^{\circ}-/24^{\circ}$
5.3	$\gamma\text{-NO}_2$ / H	H	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/70^{\circ}-/8^{\circ}$
5.4	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/25^{\circ}-/274^{\circ}$
5.5	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/20^{\circ}-/24^{\circ}$
5.6	H	H	H	6 - 0	$\gamma\text{-NO}_2$	H	3	Me	$/10^{\circ}-/10^{\circ}$
5.7	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	4 - 0	H	H	3	Me	$/195^{\circ}\text{d}$
5.8	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/157^{\circ}\text{d}$
5.9	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/20^{\circ}-/24^{\circ}$
6.0	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/23^{\circ}-/26^{\circ}$
6.1	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	2 - 0	H	H	4	Me	$/103^{\circ}-/104^{\circ}$
6.2	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/23^{\circ}-/29^{\circ}$
6.3	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/113^{\circ}-/116^{\circ}$
6.4	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	H	6 - 0	H	H	3	Me	$/15^{\circ}-/5^{\circ}$
6.5	2 - Br	$\gamma\text{-NO}_2$	$\gamma\text{-NO}_2$	6 - 0	H	H	3	Me	$/35^{\circ}-/36^{\circ}$
6.6	3 - Br	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	6 - 0	H	H	3	Me	$/67^{\circ}$
6.7	2 - Br	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	2 - 0	H	H	4	Me	$/23^{\circ}-/26^{\circ}$
6.8	2 - Br	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2$	2 - 0	H	H	4	Me	$/22^{\circ}-/27^{\circ}$

実験番 号	γ'	γ_2	γ_3	γ_{A}	γ_x	γ_{CHOB}	R $\times 10^4$	η _{sp} (dl/g)
					γ_1	γ_{B}	γ_{C}	γ_{D}
6.9	$2.3 - (\text{CH}_2)_x$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 1.64$	
7.0	$2.3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.5$	
7.1	$2.3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.5$	
7.2	$2.3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.5$	
7.3	$2.3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.7$	
7.4	$2.3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.3$	
7.5	$2.3 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.2$	
7.6	$2.3 - (\text{CH}_2)_x -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.2$	
7.7	$3 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.3$	
7.8	$3 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.3$	
7.9	$3 - \text{CH}_2 -$	H	H	H	J	Mo	$\text{Cr} / \text{Fe} = 2.3$	

ME₂-MHCODA m

卷之三

正月から6月まで下記の意味を發揮す。

モモ：メテル基

卷之三

特許 昭50-77375(6)

なお、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 塩の例えば α -04 とはベンゼン環の 4 位をクロル基が置換していることを表わし、同様に X_1 および X_2 塩ではビリジン環上の置換基を表わす。-A-環においては例えば α -0 はビリジン環の 2 位がエーテル結合していることを表わす。

実施例 α -0-2

接触還元の工程を除いてはすべて実施例 2 と同様に反応操作し下記の化合物を得る。

2-(6-フエノキシ-3-ビリジル) プロピオニ酸ジオキサイド。mp / 70 ~ / 72°C。

2-(2-フエノキシ-4-ビリジル) プロピオニ酸ジオキサイド。mp / 100 ~ / 101°C (分解)。

2-[6-(4-クロルフェノキシ)-3-ビリジル] プロピオニ酸ジオキサイド。mp / 86 ~ / 87°C。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

6 前記以外の発明者

キムラ・ヒガツカカゲヨウ
大阪府岸和田市東ケ丘町6-8の55
ヒコセイカツシキ
庄瀬勝己

手続補正書

(意見書に代えて)

昭和 48 年 2 月 / / 日

特許庁長官 緋

1 事件の表示 昭和 48 年特許願第 / 2533 号

2 発明の名称

ビリジン誘導体の製法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大東市東区淀川町 3 丁目 / 2 番地

名前 (ノミナ) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4 代理人

住所 大阪市福島区鶯洲上 2 丁目 / 2 番地

塩野義製薬株式会社 特許部

(電話 06-458-5861)

氏名 弁理士 (6703) 岩崎光隆

5 拒絶理由通知の日付 昭和 48 年 1 月 1 日 (別添)

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6 補正の内容

(1) 明細書箇条 / 4 頁末行の次に下記の文を挿入する。

〔注: 上記表中のカルシウム塩は実施例 2-2 のものが水和物、実施例 2-1 が無水和物、実施例 3-0 および 3-5 が水和物、実施例 3-9、6-6、6-9、7-3 および 7-5 が無水和物、実施例 1-4、1-5、2-9、3-3、5-7 および 5-9 が水和物であり、実施例 3-2 および 3-4 のものが水和物である。〕

以上



特許法第17条の2による補正の掲載
 昭和48年特許第128453号(特開昭
 10-27375号 昭和48年6月24日)
 発行公開特許公報 10-2744号(掲載)につ
 いては特許法第17条の2による補正があったので
 下記の通り掲載する。

Int.Cl.	識別 記号	序内整理番号
CO2D213/62		7138 4C
213/89		7138 4C
215/20		7306 4C
215/36		7306 4C
II A61K 31/44		6617 4C
31/47		6617 4C

手 緒 柏 正 善

〔審査官に代えで〕

昭和55年3月22日



特許庁長官 殿

/事件の表示 昭和48年特許第128453号

2.発明の名称

ピリクン誘導体の製法

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道頓堀2丁目12番地

名称 (192) 堀野義興株式会社

代表者 吉利一雄

4.代理人

住所 大阪市福島区箕面5丁目12番4号

堀野義興株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 井理士(67031) 岩崎光

女代理理由通知の日付 昭和一年一月一日(発送日)



5.補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳
 相な説明」の欄。

6.補正の内容

- (1)特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2)明細書も頁2行目の「ベンゼン環が脂環とし
 て例えば」を「ベンゼン環が、また脂環としては
 例えば」に訂正する。

(3)同書15頁下から3行目と2行目の間に下記
 の文を挿入する。

「実施例3-89

実施例1と同様に反応操作し、下記の化合物を得
 る。

- 2-(6-(4-ヒドロキシフェノキシ)-3-
 ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/6.7\sim/6.9^\circ\text{C}$
- 2-(6-(4-アセチルオキシフェノキシ)-3-
 ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/6.2\sim/7.3^\circ\text{C}$

$/-3^\circ\text{C}$ (分解)

- 2-(6-(4-イソプロピルフェノキシ)-3-
 ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/9\sim9.1^\circ\text{C}$

2-(6-(4-アセチルフェノキシ)-3-

ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/5.5\sim5.8^\circ\text{C}$

2-(6-(4-メチルフェノキシ)-3-

ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/4.2\sim4.3^\circ\text{C}$

2-(6-(4-メチルフェノキシ)-3-

ピリジル)プロピオン酸、 $\gamma\delta/7.4\sim7.6^\circ\text{C}$

2-(6-(2-イソブチルフェノキシ)-3-

ピリジル)プロピオン酸カルシウム、 $\gamma\delta/4\sim$ $/1.9^\circ\text{C}$ (分解)

以上

(別紙)

2. 卸荷請求の範囲

一般式



〔式中、 X_1 および X_2 はそれぞれ水素、アルキル基または両者が結合して形成する基團もしくは芳香環を表わし、Wはハロゲンまたは2位もしくは4位を置換するニトロ基を表わし、Zは加水分解により CH_3COOH (但しRは水素またはアルキル基を表わす。)になる基を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドに。

一般式

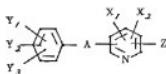


〔式中、AHは酸素または窒素を表わし、 Y_1 、 Y_2 、および Y_3 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキ

ン基、カルバモイル基、カルボキシル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、水酸基、アシルオキシ基、アレルアミノ基またはハロゲンを表わし、これらの任意の2置換基は結合して環または芳香環を形成してもよい。〕

で示される化合物を反応させて

一般式



〔式中、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、AおよびZは前記と同意義を表わす。〕で示される化合物またはそのN-オキシドを得るかあるいは必要に応じて加水分解に付して対応するカルボン酸を得ることを特徴とするビリジン誘導体の製法。

(以上)

- 4 -

- 5 -